



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

224 572

(11)

(B1)

(61)

- (23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 01 82
(21) PV 1757-81

(51) Int. Cl.³ C 07 C 103/73

op. 103/34

- (40) Zveřejněno 27 05 83
(45) Vydáno 01 10 84

(75)

Autor vynálezu KVIS FRANTIŠEK ing., PRAHA
BUDNÍK JOSEF RNDr., PRAHA
BOROVIČKA MILOŠ RNDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy adipo-bis/2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu/

Vynález se týká způsobu přípravy adipo-bis/2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu/, rentgenkontrastní látky používané v klinické praxi /H.Priewe se sp., Ber. 87, 651, 1954; USA pat.spis č. 2 657 233; britský pat.spis č. 748 786/. Lékovou formou jsou injekční roztoky pro intravenózní aplikaci, proto jsou na čistotu výchozí substance kladeny vysoké požadavky.

Syntéza adipo-bis/2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu/ obvykle vychází z dichloridu kyseliny adipové, který se po izolaci a čištění používá k reakci s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou v prostředí netečných organických rozpouštědel, jako jsou toluen a benzen nebo chlorbenzen. Až do-

224 572

sud panoval názor, že jediným vhodným prostředím pro syntézu jsou taková rozpouštědla, jejichž teplota varu leží nad 100°C . Aby bylo možno získat vyhovující produkt, musí být výchozí dichlorid kyseliny adipové látka chemicky jednotná, prostá vedlejších produktů. Příprava čistého dichloridu je však v praxi spojena s řadou technologických komplikací. Kromě vedlejších produktů a nezreagovaných výchozích látek bývá znečištěn chlorovodíkem či kyslíčnickem siřičitým nebo kyselinami fosforu. Jedinou používanou metodou čištění je destilace za sníženého tlaku, která však v provozním měřítku působí značné potíže, neboť není možné používat mechanických vývěv k dosažení potřebného podtlaku v aparatuře při destilaci, poněvadž unikající chlorovodík koroduje aparatury. Nečistý dichlorid kyseliny adipové je příčinou vzniku řady vedlejších produktů při reakci s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou, což se potom negativně projevuje při výtěžku produktu a jeho čištění. Ani reprodukce známého postupu, při kterém reaguje kyselina adipová s chloridem fosforečným ve stechiometrickém poměru, v netečném rozpouštědle při teplotě nejvýše 80°C /čs.autorské osvědčení č. 193 442/ nepřinesla očekávané výsledky.

Uvedené nedostatky se podařilo odstranit vypracováním způsobu přípravy adipo-bis/2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu/ podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nejdříve v první fázi reakcí soli kyseliny adipové s alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemin, zejména soli sodné, s halogenidem fosforu nebo síry, zejména s fosfortrichloridem nebo thionylchloridem, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatických uhlovodíků, chlorovaných alkanů s 1 až 2 atomy uhlíku, cyklických etherů nebo esterů kyseliny octové s alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou v benzenu nebo toluenu, při teplotě od 40°C až k teplotě varu reakční směsi, připraví reaktivní komplex, který se v druhé fázi po zředění reakční směsi 3 až 10násobným objemem rozpouštědla, použitého

v první fázi, uvádí do reakce s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou, při teplotě varu reakční směsi.

Při způsobu podle vynálezu se výhodně využívá překvapujícího zjištění, že místo obtížně čistitelného dichloridu kyseliny adipové lze připravit z přesně definovatelných solí kyseliny adipové s halogenidy fosforu či síry reaktivní komplexy, které potom v druhé fázi mnohem snáze reagují s kyselinou 2,4,6-triaminobenzoovou, což se projeví ve výtěžcích a možnostech čištění vzniklého surového produktu. Tento příznivý výsledek se objevuje i přesto, že teploty varu mnoha z použitelných rozpouštědel jsou nižší než 100 °C, což podle dřívějších názorů byly teploty nedostatečné.

Produkty získané způsobem podle vynálezu jsou podle chromatografie na tenké vrstvě jednoznačně čistší než ty, které byly získány dosud obvyklým postupem, neboť počet vedlejších produktů reakce se pohybuje mezi 3 až 5, zatímco při dosavadním provedení činil 8 až 14. Také zabarvení produktu díky kratší expozici reaktivní aminoskupiny kyseliny 2,4,6-trijod-3-aminobenzoové nepříznivým vlivům je významně lepší.

Jak je z uvedeného patrné, dosahuje se způsobem podle vynálezu podstatného pokroku při výrobě důležitého výrobku farmaceutického průmyslu.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1 Příprava reaktivního komplexu

4,2 g adipátu sodného /0,022 mol/ nebo 4,9 g adipátu draselného /0,022 mol/ nebo 4,05 g adipátu vápenatého /0,022 mol/ se smísí se 30 ml benzenu nebo toluenu a 4,12 g /2,62 ml, 0,029 mol/ chloridu fosforitého nebo 4,52 g /2,69 ml,

224 572

0,029 mol/ fosforoxychloridu nebo 5,25 g /3,17 ml, 0,044 mol/ thionylchloridu. Směs se zahřívá 1 h na 40 °C a 3 h k varu; po vychladnutí obsahuje reaktivní komplex solí kyseliny adipové s použitým halogenidem fosforu nebo síry.

Příklad 2 **Reakce reaktivního komplexu s kyselinou**
 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou

Do reakční směsi z příkladu 1, obsahující reaktivní komplex, se přidá 20,6 g /0,04 mol/ kyseliny 2,4,6-trijod-3-amino-benzoové a 300 ml benzenu nebo 200 ml toluenu a zahřívá se k varu 30 h. Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje použitým rozpouštědlem a vysuší. Získá se 90 až 100 % teorie adipo-bis/2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidu/, který je vždy znečištěn malým množstvím anorganické soli. Při použití adipátu sodného je množství vyloučeného chloridu sodného 2,57 g, takže výtěžek žádaného produktu je 23,09 až 25,37 g; při použití adipátu draselného /3,28 g chloridu draselného/ je výtěžek produktu 23,8 až 26,08 g; v případě adipátu vápenatého /2,44 g chloridu vápenatého/ se získá 22,96 až 25,24 g produktu vyhovujícího pro další zpracování k farmaceutickým účelům.

Způsob přípravy adipo-bis/2,4,6-trijod-1-karboxy-3-anilidů/ vyznačující se tím, že se v první fázi reakcí soli kyseliny adipové s alkalickým kovem nebo s kovem alkalických zemin, zejména soli sodné, s halogenidem fosforu nebo síry, zejména s fosfortrichloridem nebo thionylchloridem, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu aromatických uhlovodíků, chlorovaných alkanů s 1 až 2 atomy uhlíku, cyklických etherů nebo esterů kyseliny octové s alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou v benzenu nebo toluenu, při teplotě od 40 °C až k teplotě varu reakční směsi, připraví reaktivní komplex, který se v druhé fázi po zředění reakční směsi 3- až 10násobným objemem rozpouštědla, použitého v první fázi, uvádí do reakce s kyselinou 2,4,6-trijod-3-aminobenzoovou, při teplotě varu reakční směsi.